

АНОТАЦІЯ
магістерської дисертації студента 6 курсу, групи БТ-61м
спеціальності 162 – Біотехнології та біоінженерія
спеціалізації Промислової біотехнологія
Карпенко Вікторії Василівни
на тему «Отримання біологічно активних лізатів на основі культур
роду *Lactobacillus*»

Магістерська дисертація: 145 с., 42 табл., 25 рис., 250 джерел

Структурні елементи клітин лактобактерій здатні стимулювати антимікробну активність, протипухлинний імунітет, активувати імунокомпетентні клітини та індукувати синтез ряду цитокінів. Біологічно активні сполуки бактеріальних клітин можуть бути отримані гідролітичними методами і часто використовуються у складі функціональних продуктів та космецевтичних засобів. У зв'язку з цим, актуальним є проведення досліджень по розробці способів отримання біологічно активних субстанцій на основі гідролізатів бактерій р. *Lactobacillus*, а також вивчення їх якісного і кількісного складу та біотерапевтичної активності.

Магістерська дисертація виконана в рамках НДР 2033п «Створення лінії інноваційних біологічно активних продуктів для медицини, харчової промисловості та сільського господарства». Метою роботи було отримання біологічно активних лізатів на основі бактерій р. *Lactobacillus* для створення лінії функціональних харчових продуктів та профілактичних космецевтичних засобів.

Завданнями дослідження було: підібрати оптимальні умови гідролізу бактерій р. *Lactobacillus* з використанням біологічних, хімічних і фізичних методів дезінтеграції клітин; дослідити кількісний та якісний хімічний склад отриманих гідролізатів; вивчити біотерапевтичний потенціал досліджуваних лізатів лактобактерій; розробити принципову технологічну схему отримання біологічно активних гідролізатів з використанням ферментного препарату цитал-Р Г10х; розробити стартап проект за темою дослідження.

Об'єктом дослідження обрано 11 штамів бактерій р. *Lactobacillus* з музею культур кафедри промислової біотехнології ФБТ КПІ ім. Ігоря Сікорського.

У роботі застосовано мікробіологічні, фізичні та біохімічні методи, а також методи комп'ютерного моделювання.

Проведено порівняльний аналіз руйнування клітин МКБ методом УЗ дезінтеграції та ферментативного гідролізу. Вперше показані значні переваги

ферментного препарату цитал Р при одержанні концентрованих біологічно активних лізатів пробіотичних культур *p. Lactobacillus*. Встановлено, що використання концентрованих ферментних препаратів циторецифен та цитал-Р дозволяє досягти високого (від 65,4 до 89,5 %) ступеню гідролізу 1-5 % нативних клітин *L. delbrueskii subsp. bulgaricus LB86* та *L. murinus DSM 20452* при дотриманні наступних умов: концентрація ферменту 80 мг/мл, навантаження клітин в реакційному середовищі від 1 до 5% по сухій вазі, $t = 55$ °С, тривалість гідролізу 120 хв. Показано, що лізати МКБ мають слабокисле значення рН, не проявляють антагоністичну активність, але збагачені біологічно активними сполуками (білками, нуклеїновими кислотами та редукуючими цукрами), кількість яких залежить від штамової приналежності та способу одержання лізатів. Вперше показано, що біотерапевтична активність лізатів визначається не лише природою біологічного агенту, але й способом їх отримання.

Розроблено принципові технологічні схеми одержання ферментолізатів на основі препарату цитал-Р, які дозволяють з мінімальними трудозатратами отримувати гідролізати з високим біотерапевтичним потенціалом.

За темою роботи розроблено стартап проект та доведено, що він може бути ефективно виведений на ринок, на користь чого виступає високий попит на продукцію біологічного походження, що відповідає основним споживчим критеріям.

Основні результати досліджень та положення магістерської дисертації були представлені на XI та XII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Біотехнологія XXI століття» (Київ, 2017 та 2018 відповідно), III Міжнародній науковій конференції «Мікробіологія та імунологія – перспективи розвитку у XXI столітті» (Київ, 2018) та опубліковані в 4 наукових роботах, зокрема 1 стаття в фаховому науковому журналі та 3 тези доповідей.

ЛІЗАТИ, LACTOBACILLUS, ЦИТАЛ-Р, УЛЬТРАЗВУКОВА ДЕЗІНТЕГРАЦІЯ, ФЕРМЕНТАТИВНИЙ ГІДРОЛІЗ, БІОЛОГІЧНО АКТИВНІ РЕЧОВИНИ, КОСМЕЦЕВТИЧНІ ЗАСОБИ

ВИСНОВКИ

Проведено порівняльний аналіз руйнування клітин МКБ методом УЗ дезінтеграції та ферментативного гідролізу. Вперше показано значні переваги ферментного препарату цитал-Р при одержанні концентрованих біологічно активних лізатів пробіотичних культур р. *Lactobacillus*.

1. Продемонстровано залежність спектру дії ферментів від видової та штамової приналежності бактерій. З 11 досліджуваних культур МКБ найбільшу літичну чутливість до ферментів виявили *L. delbrueskii subsp. lactis* LE, *L. rhamnosus*, *L. delbrueskii subsp. bulgaricus* LB86, *L. murinus* 20452 та *L. plantarum* 2621.

2. Використання ферментного комплексу культуральної рідини шт *S. albus* UN44 (980 од./мл), дозволяє значно здешевити виробництво лізатів. Однак, висока літична активність (до 96%) відмічена тільки для штаму *L. plantarum* 2435, який виявився неперспективним для цільового використання. Відносно інших чутливих культур рівень деструкції не перевищував 20-45 %. Попередня обробка клітин МКБ хімічними та термічними методами дозволила підвищити їх чутливість до ферментного комплексу в межах 6- 17 %.

3. Встановлено, що використання концентрованих ферментних препаратів циторацифен та цитал-Р дозволяє досягти високого (від 65,4 до 89,5 %) ступеню гідролізу нативних клітин *L. delbrueskii subsp. bulgaricus* LB86 та *L. murinus* DSM 20452 при дотриманні наступних умов: концентрація ферменту 80 мг/мл, навантаження клітин в реакційному середовищі від 1 до 5% по сухій вазі, $t = 55$ °C, тривалість гідролізу 120 хв.

4. Вивчено хімічний склад лізатів, отриманих різними методами дезінтеграції. Показано, що лізати МКБ мають слабокисле значення рН, не проявляють антагоністичну активність, але збагачені біологічно активними сполуками (білками, нуклеїновими кислотами та редукуючими цукрами) кількість яких залежить від штамової приналежності та способу одержання лізатів.

5. Досліджено біотерапевтичну активність лізатів відносно 2341 захворювань, які знаходяться в базі даних «Family Doctor». Вперше показано, що біотерапевтична

активність лізатів визначається не лише природою біологічного агенту, але й способом їх отримання. Найширшим спектром біотерапевтичної активності володіють лізати, що отримані під впливом циталу-Р на клітини *L. delbrueckii subsp. bulgaricus* LB86 та *L. murinus DSM 20452*, які мають 224 та 211 співпадіння СДХ відповідно

6. Розроблено принципові технологічні схеми одержання ферментолізатів на основі препарату цитал-Р, які дозволяють з мінімальними трудозатратами отримувати гідролізати з високим біотерапевтичним потенціалом.

7. За темою роботи проведено маркетинговий аналіз для визначення принципової можливості його ринкового впровадження і визначення напрямів реалізації. Розроблено стартап проект та доведено, що він може бути ефективно виведений на ринок, на користь чого виступає високий попит на продукцію біологічного походження, що відповідає основним споживчим критеріям.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Лосева И. В., Тулебаев Е. А. Структура отечественного фармацевтического рынка пробиотиков //Научный альманах. – 2017. – №. 2-3. – С. 357-363

2. Хижняк, О.С. Біотехнологічні аспекти створення препаратів на основі пробіотиків [Текст] / Хижняк О.С., Краснопольський Ю.М. // Сборник научных трудов "Вестник НТУ "ХПИ" : Нові рішення в сучасних технологіях №44 - Вестник НТУ "ХПИ", 2012.

3. Бондаренко В. М., Грачева Н. М. Пробиотики, пребиотики и синбиотики в терапии и профилактике кишечных дисбактериозов // Фарматека. 2003. № 7. С. 56-63.

4. Euromonitor International: сегмент функциональных ингредиентов [Электронный ресурс] // Бизнес пищевых ингредиентов – Режим доступа: <http://bfi-online.ru/opinion/index.html?msg=3270>.

5. The Probiotics Market: Ingredients, Supplements, Foods [Электронный ресурс] // bccResearch – Режим доступа: <https://www.bccresearch.com/market-research/food-and-beverage/probiotic-supplements-food-fod035b.html>.
6. Dixit Y., Wagle A., Vakil B. Patents in the Field of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics: A Review //J Food Microbiol Saf Hyg. – 2016. – Т. 1. – №. 111. – С. 2.
7. Probiotics – a global strategic business report [Электронный ресурс] // Global Industry Analysts, Inc. – Режим доступа: <http://www.strategyr.com/pressMCP-1084.asp>
8. Probiotics Market Analysis and Reports [Электронный ресурс] // UK Conference Series – Режим доступа: <http://market-analysis.conferenceseries.com/probiotics-market-reports>
9. Мировой рынок пробиотиков [Электронный ресурс] // Аналитический портал химической промышленности. – Режим доступа: http://newchemistry.ru/letter.php?n_id=8038
10. Probiotic Ingredients Market by Function (Regular, Preventative, Therapy), Application (Food & Beverage, Dietary Supplements, & Animal Feed), End Use (Human & Animal Probiotics), Ingredient (Bacteria & Yeast), and by Region - Global Trends & Forecast to 2020 [Электронный ресурс] // MarketsandMarkets Режим доступа: <http://www.marketsandmarkets.com/PressReleases/probiotics.asp>
11. Статистические данные компании Viortis GC. [Электронный ресурс] // Анализ казахстанского аптечного рынка противодиарейных препаратов. 2016 – Режим доступа: <http://viortis.kz/>
12. Bhadoria P, Mahapatra S (2011) Prospects, Technological Aspects and Limitations of Probiotics–A Worldwide Review. European Journal of Food Research and Review 1: 23-42.
13. Касянов Я. А. Нові тенденції розвитку ринку і маркетингу інноваційних об'єднань фармацевтичних підприємств / Я. А. Касянов // Електронне наукове фахове видання «Ефективна економіка». – 2014. – № 11–Режим доступа до журналу: <http://www.economy.nauka.com.ua>
14. Белявская В. А. и др. Разработка технологии получения таблеточной формы препарата субалин //Биотехнология. – 2001. – №. 2. – С. 64.

15. Чердынцева Н. В. и др. Роль системы иммунитета в противоопухолевой активности модификаторов биологической реакции различной природы //Сибирский онкологический журнал. – 2002. – №. 1. – С. 56-61.
16. Псахис И. Б., Маковская Т. Е. Современные возможности и перспективы использования пробиотиков группы самоэлиминирующихся антагонистов в терапии инфекционных заболеваний //Здоровье ребенка. – 2014. – №. 5 (56).
17. ПАТ «Біофарма» [Електронний ресурс] // Каталог продукції – Режим доступу: <http://www.biofarma.ua/view-list-katalog-produkcii/probiotiki.html>
18. ЗАТ Біолік [Електронний ресурс] // Продукція – Режим доступу: <http://www.biolik.com.ua/production.php>
19. Григорьев А. В. и др. Разработка и клиническая оценка пробиотика «Бифидумбактерин форте» //Микробиология. – 1997. – №. 3. – С. 92-96.
20. Симбітер [Електронний ресурс] // Продукти. Пробиотики – Режим доступу: <http://symbiter.ua/uk/dlya-medpratsivnikiv/probiotiki.html>
21. Янковский Д. С., Дымент Г. С. Мультикомпонентные пробиотики группы «Симбитер»: итоги и перспективы биоконструирования и применения в клинической практике //Здоровье женщины. – 2006. – №. 3. – С. 27.
22. Янковский Д. С. Биологические особенности пропионокислых бактерий, используемых в составе мультипробиотиков группы «Симбитер» //Современная педиатрия. – 2004. – №. 4. – С. 5.
23. Лукьянова Е. М., Антипкин Ю. Г., Муквич Е. Н. Новый мультипробиотик «Апибакт» и перспективы его применения в лечении детей с заболеваниями органов пищеварения, ассоциированными с дисбиозом кишечника //Здоровье женщины. – 2005. – №. 1. – С. 21.
24. "Державний реєстр лікарських засобів України" Інформаційний фонд <http://www.drlz.com.ua/>
25. [Регулювання галузі дієтичних добавок: які наслідки її реформування?](#) [Електронний ресурс] // Еженедельника АПТЕКА– Режим доступу: <https://www.apteka.ua/article/351328>
26. Глобальна база нових продуктів Mintel [Електронний ресурс] // Пробиотики – Режим доступу: <http://www.mintel.com/global-new-products-database>

27. Дідух Н.А. – Синбіотичні комплекси для виробництва ферментованих функціональних молочних продуктів з імуномодулюючими властивостями – Молочна пром-сть – №1. – 2008. – с. 44-49.
28. Старовойтова С. О., Карпов О. В. Перспективи використання пробіотичних мікроорганізмів в функціональних продуктах харчування та медицині //Харчова промисловість. – 2015. – №. 18. – С. 76-80.
29. Vossenkämper A. A role for gut-associated lymphoid tissue in shaping the human B cell repertoire / A. Vossenkämper, P. A. Blair, N. Safinia [та ін.] // J Exp Med. – 2013. – Vol. 210, № 9.
30. Fleissner D. Local Induction of Immunosuppressive CD8+ T Cells in the Gut-Associated Lymphoid Tissues / D. Fleissner, W. Hansen, R. Geffers [та ін.] // PLoS One. – 2010. – Vol. 5, № 10.
31. McGhee J. R. Inside the Mucosal Immune System / J. R. McGhee, K. Fujihashi // PLoS Biol. – 2012. – Vol. 10, № 9.
32. Николаева Т.Е. Роль цитокинов в модуляции иммунореактивности организма бактериями рода *Lactobacillus* / Т.Е. Николаева, В.В. Зорина, В.М. Бондаренко // ЖМЭИ. – 2004. – № 6. – С.101–106.
33. Khalighi A., Behdani R., Kouhestani S. Probiotics: A Comprehensive Review of Their Classification, Mode of Action and Role in Human Nutrition //Probiotics and Prebiotics in Human Nutrition and Health. – InTech, 2016.
34. Liang Y. Toll-like receptor 2 induces mucosal homing receptor expression and Ig A production by human B cells / Y. Liang, H. Hasturk, J. Elliot [та ін.] // Clin Immunol. – 2011. – Vol. 138, № 1. – P. 33–40., 132
35. Fooladi A. A. I. Toll-Like Receptors: Role in Inflammation and Commensal Bacteria / A. A. I. Fooladi, S. F. Mousavi, S. Seghatoleslami [та ін.] // Inflammation & Allergy – Drug Targets. – 2011. – Vol. 10, № 3. – P. 198–207.
36. Mechoud, M.A., Mateos, M.V., de Valdez, G.F., Villena, J., Salvador, G.A., and Rodriguez, A.V. 2012. *Lactobacillus reuteri* CRL1098 soluble factors modulate tumor necrosis factor alpha production in peripheral blood mononuclear cells: Involvement of lipid rafts. *Int. Immunopharmacol.* 14(4):446–453.

37. Kim, H.G., Lee, S.Y., Kim, N.R., Ko, M.Y., Lee, J.M., Yi, T.H., Chung, S.K., and Chung, D.K. 2008. Inhibitory effects of *Lactobacillus plantarum* lipoteichoic acid (LTA) on *Staphylococcus aureus* LTA-induced tumor necrosis factor- α production. *J. Microbiol. Biotechnol.* 18(6):1191–1196.
38. Macpherson, C., Audy, J., Mathieu, O., and Tompkins, T.A. 2014. Multistrain probiotic modulation of intestinal epithelial cells' immune response to a double-stranded RNA ligand, poly(i·c). *Appl. Environ. Microbiol.* 80(5):1692–1700.
39. Konstantinov, S.R., Smidt, H., de Vos, W.M., Bruijns, S.C., Singh, S.K., Valence, F., Molle, D., Lortal, S., Altermann, E., Klaenhammer, T.R., and van Kooyk, Y. 2008. S layer protein A of *Lactobacillus acidophilus* NCFM regulates immature dendritic cell and T cell functions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 105(49): 19474–19479.
40. Bai, A.P., Ouyang, Q., Zhang, W., Wang, C.H., and Li, S.F. 2004. Probiotics inhibit TNF- α -induced interleukin-8 secretion of HT29 cells. *World J. Gastroenterol.* 10(3):455–457.
41. Tien, M.T., Girardin, S.E., Regnault, B., Le Bourhis, L., Dillies, M.A., Coppee, J.Y., Bourdet-Sicard, R., Sansonetti, P.J., and Pedron, T. 2006. Antiinflammatory effect of *Lactobacillus casei* on *Shigella* infected human intestinal epithelial cells. *J. Immunol.* 176(2):1228–1237.
42. Voltan, S., Martines, D., Elli, M., Brun, P., Longo, S., Porzionato, A., Macchi, V., D'Inca, R., Scarpa, M., Palu, G., Sturniolo, G.C., Morelli, L., and Castagliuolo, I. 2008. *Lactobacillus crispatus* M247-derived H₂O₂ acts as a signal transducing molecule activating peroxisome proliferator activated receptor- γ in the intestinal mucosa. *Gastroenterology.* 135(4): 1216–1227.
43. Eun, C.S., Han, D.S., Lee, S.H., Jeon, Y.C., Sohn, J.H., Kim, Y.S., and Lee, J. 2007. Probiotics may reduce inflammation by enhancing peroxisome proliferator activated receptor γ activation in HT-29 cells. *Korean J. Gastroenterol.* 49(3):139–146.
44. V.V Mokrozub, L.M. Lazarenko, L.P. Babenko Effect of probiotic strains of lacto- and bifidobacteria on the activity of macrophages and other parameters of immunity in cases of staphylococcosis / [et al.] // *Microb. G.* – 2012. – Vol. 74, № 6. – P. 78–86.
45. Delcenserie V., Martel D., Lamoureux M. et al. (2008) Immunomodulatory effects of probiotics in the intestinal tract. *Curr. Issues Mol. Biol.*, 10(1–2): 37–54.

46. Корниенко Е.А. Современные принципы выбора пробиотиков / Е.А. Корниенко // *Детские инфекции*, 2007. — Т. 6, № 3.— С. 64 — 69.
47. Kikuchi Y. et al. Oral administration of *Lactobacillus plantarum* strain AYA enhances IgA secretion and provides survival protection against influenza virus infection in mice // *PloS one*. — 2014. — Т. 9. — №. 1.
48. Galdeano CM, Perdigon G. The Probiotic Bacterium *Lactobacillus casei* Induces Activation of the Gut Mucosal Immune System through Innate Immunity. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2006;13(2):219-226.
49. *Lactobacillus* supplementation for diarrhoea related to chemotherapy of colorectal cancer: a randomised study / P. Österlund, T. Ruotsalainen, R. Korpela et al. // *British Journal of Cancer*, 2007. — V. 97 (8). — P. 1028 – 1034.
50. Yan F. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells / F. Yan, D.B. Polk // *The journal of biological chemistry*, 2002. — V. 277. P. 50957– 50965.
51. Luongo D, Miyamoto J, Bergamo P, et al. Differential modulation of innate immunity in vitro by probiotic strains of *Lactobacillus gasseri*. *BMC Microbiology*. 2013;13:298. doi:10.1186/1471-2180-13-298.
52. Increased mucosal TNF-alpha production in Crohn's disease can be downregulated ex vivo by probiotic bacteria / N. Borruel, M. Carol, F. Casellas et al. // *Gut*, 2002. — V. 51 (5). — P. 659 – 664.
53. Старовойтова С.О. Розробка композиції поліштамового пробіотику на основі бактерій роду *Lactobacillus*: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук: спец. 03.00.20 «Біотехнологія» / С.О. Старовойтова. — К., 2008. — 21 с.
54. Бенюк В. О., Курченко А. І. Імуномодулюючі особливості сучасних пробіотичних препаратів // *Акушерство. Гінекологія. Генетика*. — 2016. — №. 1. — С. 61-65.
55. Ichinohe T., Pang I.K., Kumamoto Y. et al. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. — 2011. — Vol. 108 (13). — P. 5354-5359.

56. Fitzgerald K.A. NLR-containing inflammasomes: Central mediators of host defense and inflammation // *European Journal of Immunology*. — 2010. — Vol. 40 (3). — P. 595-598.

57. Inohara N., Ogura Y., Fontalba A. et al. Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2: Implications for Crohn's disease // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278 (8). — P. 5509-5512.

58. Coulombe F., Fiola S., Akira S., Cormier Y., Gosselin J. Muramyl dipeptide induces NOD2-dependent Ly6C(high) monocyte recruitment to the lungs and protects against influenza virus infection // *PLoS One*. — 2012. — Vol. 7 (5). — P. 367-372.

59. Tunis C. Toll-Like Receptor 2 as a Regulator of Oral Tolerance in the Gastrointestinal Tract / C. M. Tunis, J. S. Marshall // *Mediators of Inflammation*. — 2014. — Vol. 2017. — 7 стр.

60. Castro-Sanchez, C. Gut immune system and oral tolerance / Castro-Sanchez P., Martin-Villa J. M. // *British Journal of Nutrition*. — 2013. — Vol. 109, Suppl 2. — P. S3–11.

61. Lewkowicz N. Neutrophil - CD4+CD25+ T regulatory cell interactions: a possible new mechanism of infectious tolerance / N. Lewkowicz, M. Klink, M. P. Mycko [та ін.] // *Immunobiology*. — 2013. — Vol. 218, № 4. — P. 455–464.

62. Lemme-Dumit J. M. et al. Probiotic bacteria cell walls stimulate the activity of the intestinal epithelial cells and macrophage functionality // *Beneficial microbes*. — 2018. — T. 9. — №. 1. — C. 153-164.

63. HR Christensen, H Frokiaer, JJ Pestka Lactobacilli differentially modulate expression of cytokines and maturation surface markers in murine dendritic cells *J Immunology*., 168 (2002), c. 171-178

64. Braat, H., van den Brande, J., van Tol, E., Hommes, D., Peppelenbosch, M., and van Deventer, S. 2004. Lactobacillus rhamnosus induces peripheral hyporesponsiveness in stimulated CD4+ T cells via modulation of dendritic cell function. *Am. J. Clin. Nutr.* 80(6):1618–1625.

65. O'Mahony L, O'Callaghan L, McCarthy J, Shilling D, Scully P, Sibartie S, et al. Differential cytokine response from dendritic cells to commensal and pathogenic

bacteria in different lymphoid compartments in humans. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2006;290(4):G839–G45.

66. Mohamadzadeh M, Olson S, Kalina WV, Ruthel G, Demmin GL, Warfield KL, Bavari S, Klaenhammer TR. Lactobacilli activate human dendritic cells that skew T cells toward T helper 1 polarization. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 102(8):2880-2885, 2005.

67. Уманець Т. Р. Імуномодулюючі ефекти пробіотиків [Електронний ресурс] / Т. Р. Уманець // Український медичний часопис. – 2017. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.umj.com.ua/?p=107205>.

68. Авдєєва Л. В. и др. Імуномодулювальні властивості синбіотичних композицій пробіотичних штамів *Bacillus subtilis*, лактиду або лактулози //Мікробіологічний журнал. – 2015. – №. 77,№ 1. – С. 20.

69. Kim, D.W., Cho, S.B., Yun, C.H., Jeong, H.Y., Chung, W.T., Choi, C.W., et al. (2007b). Induction of cytokines and nitric oxide in murine macrophages stimulated with enzymatically digested *Lactobacillus* strains. *The Journal of Microbiology*, 45, 373-378.

70. Marcinkiewicz, J., Ciszek, M., Bobek, M., Strus, M., Heczko, P.B., Kurnyta, M., et al. (2007). Differential inflammatory mediator response in vitro from murine macrophages to lactobacilli and pathogenic intestinal bacteria. *International Journal of Experimental Pathology*, 88, 155-164

71. Park, S.Y., Ji, G.E., Ko, Y.T., Hoo, H.K., Ustunol, Z., & Pestka, J.J. (1999). Potentiation of hydrogen peroxide, nitric oxide, and cytokine production in RAW 264.7 macrophage cell exposed to human and commercial isolates of *Bifidobacterium*. *International Journal of Food Microbiology*, 46, 231-241.

72. Kimoto, H., Mizumachi, K., Okamoto, T., & Kurisaki, J. (2004). New *Lactococcus* strain with immunomodulatory activity: Enhancement of Th1-type immune response. *Microbiology and Immunology*, 48, 75-82.

73. Shen-Shih Chiang , Chin-Feng Liu , Kuo-Chuan Tseng , Jeng-Leun Mau & Tzu-Ming Pan (2012) Immunomodulatory effects of dead *Lactobacillus* on murine splenocytes and macrophages, *Food and Agricultural Immunology*, 23:2, 183-202

74. Пат. 20100003274 US, МПК А61К36/02; А23L1/30; А23L2/52 Fermented compositions having immunodulatory actions / Yuji Nonaka, Fumi Izumi, Takayuki Izumo; Suntory Holdings Ltd – № 11/885413; заявл. 03.03.2006 ; опубл. 01.07.2010
75. Cezmi A. Global Atlas of Allergy [Электронный ресурс] / A. Cezmi, I. A. Akdis // European Academy of Allergy and Clinical Immunology. – 2014. – Режим доступа до ресурсу: http://www.allergique.org/IMG/Global_Atlas_of_Allergy.pdf.
76. Огнев В. А. Эпидемиология астмы и аллергии у детей. По материалам международной программы по изучению астмы и аллергии у детей (International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)). – 2015.
77. De Vrese M, Schrezenmeir J. Probiotics, prebiotics, and synbiotics// Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.— 2008.— Vol. 111.— P. 1-66.
78. Kiyono H. NALT- versus Peyer's-patch-mediated mucosal immunity / H. Kiyono, S. Fukuyama // Nat Rev Immunol. – 2004. – № 4. – P. 699–710.
79. Cerutti A. Immunoglobulin Responses at the Mucosal Interface / A. Cerutti, K. Chen, A. Chorny // Annu Rev Immunol. – 2004. – № 29. – P. 273–293., Peterson D. A. Ig A response to symbiotic bacteria as a mediator of gut homeostasis / D. A. Peterson, N. P. McNulty, J. L. Guruge [та ін.] // Cell Host Microbe. – 2007. – Vol. 2, № 5. – P. 328–339.
80. Forchielli M. L. The role of gut-associated lymphoid tissues and mucosal defence / M. L. Forchielli, W. A. Walker // Br J Nutr. – 2005. – Vol. 93, Suppl 1. – P. 41–48.
81. Lelouard H. Peyer's patch dendritic cells sample antigens by extending dendrites through M cell-specific transcellular pores / H. Lelouard, M. Fallet, B. de Bovis [та ін.] // Gastroenterology. – 2012. – Vol. 142, № 3. – P. 592–601.
82. Brandtzaeg P. Mucosal immunity: induction, dissemination, and effector functions / P. Brandtzaeg // Scand J Immunol. – 2009. – Vol. 70, № 6. – P. 505–515.
83. Cassani B. Gut-tropic T cells that express integrin $\alpha 4\beta 7$ and CCR9 are required for induction of oral immune tolerance in mice / B. Cassani, E. J. Villablanca, F. J. Quintana [та ін.] // Gastroenterology. – 2011. – Vol. 141, № 6. – P. 2109–2118.

84. Role of probiotics in food hypersensitivity / E. Isolauri, S. Rautava, M. Kalliomäki et al. // *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 2002. – V. 2. – P. 263–271.
85. *Lactobacillus casei* strain Shirota suppresses serum immunoglobulin E and immunoglobulin G1 responses and systemic anaphylaxis in a food allergy model / K. Shida, R. Takahashi, E. Iwadate et al. // *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for allergy and clinical immunology*, 2002. – V. 32. – P. 563 – 570.
86. Babu P.R., Schmied J., Wilkie B. (2010): PP-083-12 Prophylaxis of experimental food allergy with probiotic *Lactococcus lactis*. In: *International Immunology Meeting Abstracts (2010)*, 22 (Suppl 1 Pt 4)
87. Skolnick H.S., Conover-Walker M.K., Koerner C.B. (2001): The natural history of peanut allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 107: 367–374.
88. Arthur C. Ouwehand; Antiallergic Effects of Probiotics, *The Journal of Nutrition*, Volume 137, Issue 3, 1 March 2007, стр. 794–797.
89. Walker WA. Mechanisms of action of probiotics. *Clin Infect Dis*. 2008;46(Suppl 2): стр. 87–91.
90. Wassenberg J, Nutten S, Audran R, Barbier N, Aubert V, Moulin J, et al. Effect of *Lactobacillus paracasei* ST11 on a nasal provocation test with grass pollen in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2011;41: стр. 565–73.
91. K Ivory, SJ Chambers, C Pin, E Prieto, JL Arqués, C Nicoletti. Oral delivery of *Lactobacillus casei* Shirota modifies allergen-induced immune responses in allergic rhinitis *Clin Exp Allergy*., 38 (8) (2008), стр. 1282-1289
92. Yang G, Liu Z-Q, Yang P-C. Treatment of Allergic Rhinitis with Probiotics: An Alternative Approach. *North American Journal of Medical Sciences*. 2013;5(8):465-468. doi:10.4103/1947-2714.117299.
93. Yonekura S, Okamoto Y, Okawa T, Hisamitsu M, Chazono H, Kobayashi K, et al. Effects of daily intake of *Lactobacillus paracasei* strain KW3110 on Japanese cedar pollinosis. *Allergy Asthma Proc*. 2009;30:397–405.
94. Wang MF, Lin HC, Wang YY, Hsu CH. Treatment of perennial allergic rhinitis with lactic acid bacteria. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15:152–8. [PubMed]

95. Peng GC, Hsu CH. The efficacy and safety of heat-killed *Lactobacillus paracasei* for treatment of perennial allergic rhinitis induced by house-dust mite. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16:433–8.
96. Effect of Probiotics on Allergic Rhinitis in Df, Dp or Dust-Sensitive Children: A Randomized Double Blind Controlled Trial / [T. Lin, C. Chen, L. Chen та ін.]. // *Indian Pediatrics.* – 2013. – №50. – С. 209–2131
97. Kawase M, He F, Kubota A, Hiramatsu M, Saito H, Ishii T, et al. Effect of fermented milk prepared with two probiotic strains on Japanese cedar pollinosis in a double-blind placebo-controlled clinical study. *Int J Food Microbiol.* 2009;128:429–34.
98. Karimi K., Inman M.D., Bienestock J., Forsythe J. (2009): *Lactobacillus reuteri*-induced regulatory T cells protect against an allergic airways response in mice. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine,* 179:186–193.
99. Ishida Y, Nakamura F, Kanzato H, Sawada D, Hirata H, Nishimura A, et al. Clinical effects of *Lactobacillus acidophilus* strain L-92 on perennial allergic rhinitis: A double-blind, placebo-controlled study. *J Dairy Sci.* 2005;88:527–33.
100. Giovannini M, Agostoni C, Riva E, Salvini F, Ruscitto A, Zuccotti GV, et al. Felicita Study Group. A randomized prospective double blind controlled trial on effects of long-term consumption of fermented milk containing *Lactobacillus casei* in pre-school children with allergic asthma and/or rhinitis. *Pediatr Res.* 2007;62:215–20.
101. Helin T, Haahtela S, Haahtela T. No effect of oral treatment with an intestinal bacterial strain, *Lactobacillus rhamnosus* (ATCC 53103), on birch-pollen allergy: A placebo-controlled double-blind study. *Allergy.* 2002;57:243–6.
102. Wei L. et al. Anti-allergic effects of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) on allergic rhinitis induced by ovalbumin in rats // *Biomedical Research.* – 2017. – Т. 28. – №. 1.
103. M de Vrese M. et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 07/3, *B. bifidum* MF 20/5 on common cold episodes: a double blind, randomized, controlled trial // *Clinical nutrition.* – 2005. – Т. 24. – №. 4. – С. 481-491.
104. Зайков С. В. Імунотропні властивості пробіотиків, вітамінів та мікроелементів / С. В. Зайков. // *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* – 2015. – №3. – С. 1–8.

105. Касихина Е. Возможности использования комплекса пробиотических штаммов с микроэлементами в дерматовенерологии //Врач. – 2014. – №. 12. – С. 17-21.

106. Folster-Holst R. Probiotics in the treatment and prevention of atopic dermatitis. *AnnNutrit Metabol* 2010; 57: 16-19. 25.

107. Gruber C, Van Stuijvenberg M., Mosca F. and the MIPS1 Working Group. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 791-797.

108. Kim H.J., Kim H. Y, Lee S. Y. et al. Clinical efficacy and mechanism of probiotics in allergic diseases. *Korean J Pediat* 2013; 56: 9: 369-376.

109. Gueniche, A., Knaudt, B., Schuck, E., Volz, T., Bastien, P., Martin, R., Rocken, M., Breton, L., Biedermann, T. (2008) Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Br. J. Dermatol.* 159, 1357–1363.

110. Isolauri, E., Arvola, T., Sutas, Y., Moilanen, E., Salminen, S. (2000) Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin. Exp. Allergy* 30, 1604–1610.

111. Weston, S., Halbert, A., Richmond, P., Prescott, S. L. (2005) Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *Arch. Dis. Child.* 90, 892–897.

112. Huang R. et al. Probiotics for the Treatment of Atopic Dermatitis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials //Frontiers in cellular and infection microbiology. – 2017. – Т. 7. – С. 392.

113. Rosenfeldt, V., Benfeldt, E., Nielsen, S. D., Michaelsen, K. F., Jeppesen, D. L., Valerius, N. H., Paerregaard, A. (2003) Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 111, 389–395.

114. Sistek, D., Kelly, R., Wickens, K., Stanley, T., Fitzharris, P., Crane, J. (2006) Is the effect of probiotics on atopic dermatitis confined to food sensitized children? *Clin. Exp. Allergy* 36, 629–633.

115. Viljanen, M., Savilahti, E., Haahtela, T., Juntunen-Backman, K., Korpela, R., Poussa, T., Tuure, T., Kuitunen, M. (2005) Probiotics in the treatment of atopic

eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy* 60, 494–500

116. Brouwer, M. L., Wolt-Plompen, S. A., Dubois, A. E., van der Heide, S., Jansen, D. F., Hoijer, M. A., Kauffman, H. F., Duiverman, E. J. (2006) No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clin. Exp. Allergy* 36, 899–906.

117. Gruber C., Wendt M., Sulser C., Lau S., Kulig M., Wahn U., et al. . (2007). Randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus rhamnosus* GG as treatment of atopic dermatitis in infancy. *Allergy* 62, 1270–1276. 10.1111/j.1398-9995.2007.01543

118. Cipriani F., Dondi A., Ricci G. (2014). Recent advances in epidemiology and prevention of atopic eczema. *Pediatr. Allergy Immunol.* 25 630–638.

119. Cukrowska B., Ceregra A., Klewicka E., Slizewska K., Motyl I., Libudzisz Z. (2010). Probiotic *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus paracasei* strains in treatment of food allergy in children. *Prz. Pediatryczny* 40 21–25.

120. Wang I. J., Wang J. Y. (2015). Children with atopic dermatitis show clinical improvement after *Lactobacillus* exposure. *Clin. Exp. Allergy.* 45, 779–787.

121. Пат. 8034606B2 US, МПК C12R1/225 Acid tolerant *Lactobacillus sakei* probio-65 with the ability of growth suppression of pathogenic microorganisms and the anti-allergic effect / Yong Ha Park et.al; Probionic Inc – № US11883398; заявл. 27.01.2006 ; опубл. 11.10.2011

122. Copas J., Shi J. Q. (2000). Meta-analysis, funnel plots and sensitivity analysis. *Biostatistics* 1, 247–262. 10.1093/biostatistics/1.3.247

123. Accioly E., de Carvalho P. P. (2013). Effect of the use of probiotics in the treatment of children with atopic dermatitis; a literature review. *Nutr. Hosp.* 28, 16–26.

124. Dehingia M., Devi K. T., Talukdar N. C., Talukdar R., Reddy N., Mande S. S., et al. . (2015). Gut bacterial diversity of the tribes of India and comparison with the worldwide data.

125. Ливинская Е. П., Коваленко Н. К., Гармашева И. Л. Дезинтеграция лактобацилл и энтерококков для получения фрагментов клеточных стенок // *Микробиол. журн.* - 2011. - 73, №3, - С 26-32.

126. Шапхаев Э.Г., Цыранов В.Ж., Чибунина Е.И. Дезинтеграция микробных клеток: Учебное пособие. -Улан-Удэ: ВГСТУ, 2001. - 96 с.
127. Рибалкін М. В., Стрельников Л. С. Експериментальне обґрунтування інтенсивності ультразвуку для руйнування клітин грибів *Candida* //Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. ПЛ Шупика. - 2016. - №. 26. - С. 246-250
128. Капустян А.И. Перспективы использования биологически активных бактериальных гидролизатов для нутритивной поддержки населения с расстройствами иммунной системы / А.И. Капустян, Н.К. Черно // Харчова наука і технологія. - 2015. - № 2. - С. 18-25.
129. Телишевская Л.Я. Белковые гидролизаты. Получение, состав, применение / Л.Я. Телишевская // Аграрная наука, Москва. – 2000.
130. Clarke P. R., Hill C. R. Physical and chemical aspects of ultrasonic disruption of cells // J. Acoust. Soc. Am.- 1970. - 47 - P. 649-653.
131. Сенченко С.П. Разработка методов анализа и оптимизация состава лекарственного препарата на основе гидролизата молочнокислых бактерий: автореф. дис. канд. фарм. наук. – Пятигорск, 2006. – 24 с.
132. Ananta E., Voigt D., Zenker M. . Cellular injuries upon exposure of *Escherichia coli* and *Lactobacillus rhamnosus* to high-intensity ultrasound // J. of Appl. Microbiol. - 2005. - 99. - P. 271-278.
133. Cameron M., McMaster L. D., Britz T. J. Electron microscopic analysis of dairy microbes inactivated by ultrasound // Ultrason. Sonochem. - 2008. - 15. - P. 960-964.
134. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: Update on Toll-like receptors. *Nat. Immunol.* 2010; 11: 373–384.
135. Молохова Е. И., Сорокина Ю. В., Казьянин А. В. Лекарственные препараты на основе метаболитов микроорганизмов и фрагментов клеток //Фармация. - 2010. - №. 6. - С. 52-55.
136. Swoboda J., Campbell J., Timothy J. Wall teichoic acid function, biosynthesis and inhibition // *ChemBioChem.*- 2010. -11. - P. 35-45.

137. Sanz Y., Nadal I., Sánchez E. Probiotics as drugs against human gastrointestinal infections //Recent patents on anti-infective drug discovery. – 2007. – Т. 2. – №. 2. – С. 148-156.

138. Антибактеріальні й імуномодулювальні властивості штамів лакто- та біфідобактерій за експериментальної стафілококової інфекції / В. В. Мокрозуб, Л. М. Лазаренко, Л. П. Бабенко [та ін.]. // Біотехнологія. – 2012. – Т. 5, № 2 – С. 98–104.

139. Weill F. S. et al. Lipoteichoic acid from *Lactobacillus rhamnosus* GG as an oral photoprotective agent against UV-induced carcinogenesis //British journal of nutrition. – 2013. – Т. 109. – №. 3. – С. 457-466.

140. Kang S. S., Ryu Y. H., Baik J. E., Yun C. H., Lee K., Chung D. K., Han S. H. Lipoteichoic acid from *Lactobacillus plantarum* induces nitric oxide production in the presence of interferon-gamma in murine macrophages. *Mol. Immunol.* (2011);48:2170–2177.

141. Kim H. G., Lee S. Y., Kim N. R., Lee H. Y., Ko M. Y., Jung B. J., Kim C. M., Lee J. M., Park J. H., Han S. H., Chung D. K. *Lactobacillus plantarum* lipoteichoic acid down-regulated *Shigella flexneri* peptidoglycan-induced inflammation. *Mol. Immunol.* (2011);48:382–391.

142. Ryu Y. H., Baik J. E., Yang J. S., Kang S. S., Im J., Yun C. H., Kim D. W., Lee K., Chung D. K., Ju H. R., Han S. H. Differential immunostimulatory effects of Grampositive bacteria due to their lipoteichoic acids. *Int. Immunopharmacol.* (2009);9:127–133.

143. Ahn Y. S. et al. Lysate of Probiotic *Lactobacillus plantarum* K8 Modulate the Mucosal Inflammatory System in Dextran Sulfate Sodium-induced Colitic Rats //Korean journal for food science of animal resources. – 2014. – Т. 34. – №. 6. – С. 829.

144. Dertli E, Mayer MJ, Narbad A. 2015. Impact of the exopolysaccharide layer on biofilms, adhesion and resistance to stress in *Lactobacillus johnsonii* FI9785. *BMC Microbiol.* 15:8.

145. Ciszek-Lenda M, Strus M, Górska-Frączek S, Targosz-Korecka M, Śróttek M, Heczko PB, Gamian A, Szymoński M, Marcinkiewicz J. 2011. Strain specific immunostimulatory potential of lactobacilli-derived exopolysaccharides. *Cent Eur J Immunol.* 36:121–129.

146. Fanning S, Hall LJ, van Sinderen D. 2012. Bifidobacterium breve UCC2003 surface exopolysaccharide production is a beneficial trait mediating commensal-host interaction through immune modulation and pathogen protection. *Gut Microbes*. 3:420–425.
147. Górska S, Grycko P, Rybka J, Gamian A. 2007. Exopolysaccharides of lactic acid bacteria: Structure and biosynthesis. *Postepy Hig Med Dosw*. 61:805–818.
148. Zhang L, Liu C, Li D, Zhao Y, Zhang X, Zeng X, Yang Z, Li S. 2013. Antioxidant activity of an exopolysaccharide isolated from *Lactobacillus plantarum* C88. *Int J Biol Macromol*. 54:270–275.
149. Ai L, Zhang H, Guo B, Chen W, Wu Z, Wu Y. 2008. Preparation, partial characterization and bioactivity of exopolysaccharides from *Lactobacillus casei* LC2W. *Carbohydr Polym*. 74:353–357.
150. Matsumoto S, Hara T, Hori T, Mitsuyama K, Nagaoka M, Tomiyasu N, Suzuki A, Sata M: Probiotic *Lactobacillus*-induced improvement in murine chronic inflammatory bowel disease is associated with the down-regulation of pro-inflammatory cytokines in lamina propria mononuclear cells. *Clin Exp Immunol*. 2005, 140 (3)
151. Yasuda E, Serata M, Sako T: Suppressive effect on activation of macrophages by *Lactobacillus casei* strain Shirota genes determining the synthesis of cell wall-associated polysaccharides. *Appl Environ Microbiol*. 2008, 74 (15).
152. Athié-Morales V., O'Connor GM, Gardiner CM. Activation of human NK cells by the bacterial pathogen-associated molecular pattern muramyl dipeptide. *J Immunol*. 2008; 180(6):4082–89.
153. Fournier B, Philpott DJ. Recognition of *Staphylococcus aureus* by the Innate Immune System. *Clinical Microbiology Reviews*. 2005; 18(3): 521–540.
154. Влияние субклеточных фракций чумного микроба на продукцию цитокинов иммунокомпетентными клетками белых мышей / В.С. Половинкина [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – ³ 3, Ч. 1. – С. 217–220.
155. Действие гликозидов мурамилдипептида на пролиферацию лимфоцитов и выработку ими интерлейкина-2 / О.В. Калюжин [и др.] // Бюл. эксп. биол. мед. – 2002. – Т. 134, ³ 8. – С. 186–190.

156. Geddes K., Magalhães J.G., Girardin S.E. Unleashing the therapeutic potential of NOD-like receptors // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2009. – Vol. 8. – P. 465–479.
157. Nod2 is required for the regulation of commensal microbiota in the intestine / T. Petnicki-Ocwieja [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2009. – Vol. 106, N 37. – P. 15813–15818.
158. Nod-like receptors: cytosolic watchdogs for immunity against pathogens / J.C. Sirard [et al.] // *PLoS Pathog.* – 2007. – Vol. 3. – P. 1829–1836.].
159. Wang D. Monophosphoryl lipid A is an lipopolysaccharide-derived Toll-like receptor 4 agonist which may improve Alzheimer's disease pathology. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2013; 13(12): 1639–41.
160. Michaud J., Hallé M., Lampron A., Thériault P., Préfontaine P., Filali M., Tribout-Jover P., Lanteigne A., Jodoin R., Cluff C., Brichard V., Palmantier R., Pilorget A., Larocque D., Rivest S. Toll-like receptor 4 stimulation with the detoxified ligand mono-phosphoryl lipid A improves Alzheimer's disease-related pathology. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2013; 110(5):1941–6.
161. Takeda K, Akira S. Toll-like receptors. *Curr. Protoc. Immunol.* 2015; 109: 14121–10.
162. Иммуномодулирующие эффекты ГМДП при экспериментальной депрессии нейтрофильных гранулоцитов // *Иммунология*, 2000. – Нестерова И. В., Колесникова Н. В., Чудилова Г. А., Пинегин Б. В. - №6. – С.60-61.
163. Evidence for correlation between the intensities of adjuvant effects and NOD2 activation by monomeric, dimeric and lipophilic derivatives of N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl peptides // *Vaccine.* // Meshceryakova E., Makarov E., Philpott D., Andronova T., Ivanov V. – 2007. – V. 25. – P. 4515-4520.
164. Экспериментальная оценка механизмов IgE – супрессирующих эффектов мурамилдипептидов // *Кубанский научный медицинский вестник*// Колесникова Н. В., Коков Е. А., Кокова Л. Н. и др. 2010. – №1 (115). – С. 48-51.
165. Колесникова Н. В., Кулагина М. Г., Никулин Л. А. Иммунокоррекция ГМДП нарушений фагоцитарной и микробицидной функций нейтрофильных гранулоцитов у новорожденных с дыхательными расстройствами, находящихся на

длительной искусственной вентиляции легких // Иммунология, 2004. – № 3. – С.155-158.

166. Dogi, C. A., Weill, F., and Perdigon, G. (2010). Immune response of non-pathogenic Gram(+) and Gram(-) bacteria in inductive sites of the intestinal mucosa. Study of the pathway of signaling involved. *Immunobiology*. 215: 60-69.

167. Lammers, K. M., Brigidi, P., Vitali, B., Gionchetti, P., Rizzello, F., Caramelli, E., Matteuzzi, D., and Campieri, M. (2003). Immunomodulatory effects of probiotic bacteria DNA: IL-1 and IL-10 response in human peripheral blood mononuclear cells. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. 38: 165-172.

168. Claes, I.J., Schoofs, G., Regulski, K., et.al. 2012. Genetic and biochemical characterization of the cell wall hydrolase activity of the major secreted protein of *Lactobacillus rhamnosus* GG. *PLoS ONE*. 7(2):e31588

169. Seth, A., Yan, F., Polk, D.B., and Rao, R.K. 2008. Probiotics ameliorate the hydrogen peroxide-induced epithelial barrier disruption by a PKC- and MAP kinase-dependent mechanism. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*.

170. Yan, F., Liu, L., Dempsey, P.J., Tsai, Y.H., Raines, E.W., Wilson, C.L., Cao, H., Cao, Z., Liu, L., and Polk, D.B. 2013. A *Lactobacillus rhamnosus* GG-derived soluble protein, p40, stimulates ligand release from intestinal epithelial cells to transactivate epidermal growth factor receptor. *J. Biol. Chem*.

171. Tao, Y., Nomura, M., Kitabatake, N., and Tani, F. 2007. Mouse CD40-transfected cell lines cannot exhibit the binding and RANTES-stimulating activity of exogenous heat shock protein 70. *Mol. Immunol*. 44(6):1262–1273.

172. Wang, Y., Liu, L., Moore, D.J., Shen, X., Peek, R.M., Acra, S.A., Li, H., Ren, X., Polk, D.B., and Yan, F. 2016. An LGG-derived protein promotes IgA production through upregulation of APRIL expression in intestinal epithelial cells.

173. Пат. 7833791B2 US, МПК C07K14/335 *Lactobacilli* expressing biologically active polypeptides and uses thereof / Chia-Hwa Chang, David A. Simpson et.al.; Osel Inc – № 10383834; заявл. 08.03.2002 ; опубл. 09.11.2007

174. Дехтяренко Н.В. Особливості відбору пробіотичних культур роду *Lactobacillus* для створення препаратів і продуктів різного призначення: Дис. ... канд. сільгосп. наук: 03.00.20. — К., 2009. — 210

175. Биологическая активность молочнокислых бактерий / С. А. Старовойтова, Л. Б. Орябинская, В. Ю. Горчаков, А. М. Дуган // Науковий вісник Національного аграрного університету. - 2008. - Вип. 125. - С. 227 - 233.

176. Создание пробиотиков нового поколения / С. А. Старовойтова, В. Ю. Горчаков, Л. Б. Орябинская, А. М. Дуган // Актуальные вопросы и организационно-правовые основы сотрудничества Украины и КНР в сфере высоких технологий : материалы V Международной научно-практической конференции.-К.: Киев ЦНТЭИ, 2008. - С. 176-180.

177. Болгова Н. В. Підходи до створення функціональних молочних продуктів / Н. В. Болгова // Технологии XXI века: сб. тезисов по матер. XXI Междунар. науч. конф., (8-10 сентября 2015 г.). – Глухов, 2015. – Ч. 1. – С. 27-28.

178. Использование молочнокислых бактерий в биотехнологических процессах [Электронный ресурс] / Е. В.Светлакова, Н. А. Ожередова, М. Н. Веревкина, М. Н. Кононов // № 3. – 2015. – Режим доступа до ресурсу: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=18140>.

179. Лисицын А. Б., Чернуха И. М., Лунина О. И. современные тенденции развития индустрии функциональных пищевых продуктов в россии и за рубежом //Теория и практика переработки мяса. – 2018. – Т. 3. – №. 1. – С. 29-45.

180. Устінов О. В. МОЗ України розробило нові норми фізіологічних потреб в основних харчових речовинах та енергії [Електронний ресурс] / О. В. Устінов // Український медичний часопис. – 2017. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.umj.com.ua/?p=106397>

181. Tomita, M., Wakabayashi, H., Yamauchi, K., Teraguchi, S., & Hayasawa, H. (2002). Bovine lactoferrin and lactoferricin derived from milk: production and applications. *Biochemistry and Cell Biology*, 80(1), 109-112

182. Fitzgerald, R. J., & Murray, B. A. (2006). Bioactive peptides and lactic fermentations. *International Journal of Dairy Technology*, 59(2), 118-125.

183. Bohdan L. Luhovyy, Tina Akhavan, & Anderson, G. H. (2007). Whey Proteins in the Regulation of Food Intake and Satiety. *J Am Coll Nutr*, 26, 704-712.

184. P. Ruas-Madiedo, R. Tuinier, M. Kanning, P. Zoon, Role of exopolysaccharides produced by *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* on the viscosity of fermented milks, *Int. Dairy J.* 12 (2002) 689–695

185. M. Tieking, S. Kaditzky, R. Valcheva, M. Korakli, R.F. Vogel, M.G. Gänzle, Extracellular homopolysaccharides and oligosaccharides from intestinal lactobacilli, *J. Appl. Microbiol.* 99 (2005) 692–702

186. Макарова С. Г. и др. Использование продуктов на основе гидролизата молочного белка при пищевой аллергии у детей раннего возраста // *Лечащий врач.* – 2008. – №. 1. – С. 23-29.

187. Schiffrin E, Rochat F, Link-Amster H. Immunomodulation of blood cells following the ingestion of lactic acid bacteria. *J Dairy Sci* 1995;78:491-7.

188. Калініченко С. В. и др. Сучасний стан розробки та застосування пробіотичних, пребіотичних та синбіотичних препаратів // *Аннали Мечниковського інституту.* - 2013. - №. 3. - С. 5-12.

189. Вплив препарату Del-ImmuneV на функціональну активність природних клітин кіллерів та продукцію імунорегуляторних цитокінів / Н.О. Тимошок, Л.М. Шинкаренко, Л.М. Лазаренко та ін. // *Науковий Вісник Ужгородського університету.* – Сер. Біол, 2009. – С. 232 – 239.

190. Packey CD, Sartor RB. Commensal bacteria, traditional and opportunistic pathogens, dysbiosis and bacterial killing in inflammatory bowel diseases. *Curr Opin Infect Dis.* 2009;22:292–301.

191. Probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. // *Am J Gastroenterol.* Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW, Madsen KL, Gionchetti P, et al. / 2005;100:1539–1546.

192. Zakostelska Z. et al. Lysate of probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 ameliorates colitis by strengthening the gut barrier function and changing the gut microenvironment // *PloS one.* – 2011. – Т. 6. – №. 11. – С. e27961.

193. BIORAY'S CytoFlora® Supports a Healthy GI Tract and Immune System [Електронний ресурс] / S.Ray, A. Sherlock, T. Wilken, T. Woods // BIORAY® – Режим доступу до ресурсу: <http://www.bioray.com/cytoflora-study>

194. Веб-сайт компанії Sandoz [Електронний ресурс] / Перелік продуктів компанії. - Електрон. дан. - Режим доступу: <https://www.sandoz.com/ourwork/biopharmaceuticals>

195. Sichel L. (2016). Clinical efficacy of probiotic lysate Del-ImmuneV® for the treatment of gastrointestinal manifestations associated with food allergy in preschool children. Conference Proceedings of IPC2016. Paper presented at the International Scientific Conference on Probiotics and Prebiotics, Budapest (p. 68.).

196. Kearney S. C., Dziekiewicz M., Feleszko W. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma //Annals of Allergy, Asthma & Immunology. – 2015. – Т. 114. – №. 5. – С. 364-369.

197. Косяков С. Я., Бубнова К. Н. Место бактериальных иммуномодуляторов в лечении и профилактике заболеваний верхних дыхательных путей //Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19. – №. 11-1. – С. 17-20.

198. Себекина О. В. Клинический эффект бактериальных лизатов в терапии респираторных и аллергических заболеваний //Эффективная фармакотерапия. – 2017. – №. 7. – С. 26-33.

199. Гаранян Г. С., Ханферян Р. А., Оганесян Э. Т. Химическое и биологическое исследование гидролизата на основе культур молочнокислых бактерий //Химико-фармацевтический журнал. - 2009. - Т. 44. - №. 8. - С. 46-49.

200. Kim H. et al. Oral administration of Lactobacillus plantarum lysates attenuates the development of atopic dermatitis lesions in mouse models //Journal of Microbiology. – 2015. – Т. 53. – №. 1. – С. 47-52.

201. Nermes M. et al. Interaction of orally administered Lactobacillus rhamnosus GG with skin and gut microbiota and humoral immunity in infants with atopic dermatitis //Clinical & Experimental Allergy. – 2011. – Т. 41. – №. 3. – С. 370-377.

202. Elbe-Burger A et al. Overexpression of IL-4 alters the homeostasis in the skin. J Invest Dermatol. 2002; 118(5):767–778.

203. Matsumoto, M.; Ebata, T.; Hirooka, J.; Hosoya, R.; Inoue, N.; Itami, S.; Tsuji, K.; Yaginuma, T.; Muramatsu, K.; Nakamura, A.; et al. Antipruritic effects of the probiotic strain LKM512 in adults with atopic dermatitis. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2014, 113, 209–216.

204. Inoue, Y.; Kambara, T.; Murata, et.al. Effects of oral administration of *Lactobacillus acidophilus* L-92 on the symptoms and serum cytokines of atopic dermatitis in Japanese adults: A double-blind, randomized, clinical trial. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2015, 165, 247–254.

205. Drago, L.; Iemoli, E.; Rodighiero, V.; Nicola, L.; de Vecchi, E.; Piconi, S. Effects of *Lactobacillus salivarius* LS01 (DSM 22775) treatment on adult atopic dermatitis: A randomized placebo-controlled study. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2011, 24, 1037–1048.

206. Карпенко В.В. Дослідження хімічного складу ферментативних лізатів бактерій роду *Lactobacillus* / В.В. Карпенко, Л.Б Орябінська., Т.З Богдан., Т.С. Тодосійчук // Біотехнологія ХХІ століття: тези доповідей ХІІ Всеукраїнської науково-практичної конференції. – 2018.

207. Пат. WO/2014/170595, МПК А61Q19/00; А61K8/99 Cosmetic and pharmaceutical applications of *Lactobacillus pentosus* / Rios Laurent et.al.; GREENTECH – № FR2014/050914; заявл. 15.04.2014 ; опубл. 23.10.2014

208. Пат. CA2607911C, МПК А61K35/747 *Lactobacillus* strains for protecting the skin against pathogenic microorganisms / Christine LangAndreas, Heilmann Markus et.al.; OrganoBalance GmbH – № CA2607911A1; заявл. 22.06.2006 ; опубл. 02.08.2016

209. Пат. US20170196919A1, МПК А61K35/747 Anti-bacterial lysate of probiotic bacteria / Catherine O'Neill, Andrew McBain; Skinbiotherapeutics PLC Skinbiotix Ltd – № US15314897; заявл. 26.05.2015 ; опубл. 13.07.2017

210. Пат. WO2010013179A1, МПК А61K35/747 Cosmetic use of microorganisms for the treatment of oily skin / Isabelle Castiel, Audrey Gueniche; L'orealNestec Sa – № PCT/IB2009/053204; заявл. 23.07.2009 ; опубл. 04.02.2010.

211. Пат. RU2428967C1, МПК А61K8/68 Косметическая комбинация микроорганизма и производного фитосфингозина / Амар Д, Бернар Б. и др.; Л'Ореаль – № RU2009148634A; заявл. 10.07.2011 ; опубл. 20.09.2011.

212. Пат. RU2314093C2, МПК А61К 7/48 Лечебно-косметическое средство / Степанов Д.И.; ООО "Скимед" – № RU2006106483A; заявл. 02.03.2006 ; опубл. 10.01.2008.

213. Mohammedsaeed, W.; Cruickshank, S.; McBain, A.J.; O'Neill, C.A. Lactobacillus rhamnosus GG lysate increases re-epithelialization of keratinocyte scratch assays by promoting migration. *Sci. Rep.* 2015, 5, 16147.

214. Prince, T.; McBain, A.J.; O'Neill, C.A. Lactobacillus reuteri protects epidermal keratinocytes from staphylococcus aureus-induced cell death by competitive exclusion. *Appl. Environ. Microbiol.* 2012, 78, 5119–5126.

215. Sultana, R.; McBain, A.J.; O'Neill, C.A. Strain-dependent augmentation of tight-junction barrier function in human primary epidermal keratinocytes by Lactobacillus and Bifidobacterium lysates. *Appl. Environ. Microbiol.*

216. Argenta, A.; Satish, L.; Gallo, P.; Liu, F.; Kathju, S. Local application of probiotic bacteria prophylaxes against sepsis and death resulting from burn wound infection.

217. Lee, D.E.; Huh, C.S.; Ra, J.; Choi, I.D.; Jeong, J.W.; Kim, S.H.; Ryu, J.H.; Seo, Y.K.; Koh, J.S.; Lee, J.H.; et al. Clinical evidence of effects of lactobacillus plantarum hy7714 on skin aging: A randomized, double blind, placebo-controlled study. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2015, 25, 2160–2168.

218. Peral M C, Huaman Martinez M H, Valdez C J. 2009b. Bacteriotherapy with Lactobacillus plantarum in burns. *International Wound Journal.* 6:73-81. 42.

219. Peral M C, Rachid M M, Gobbato M N, Martinez M H, Valdez J C. 2009a. Interleukin-8 production by polymorphonuclear leukocytes from patients with chronic infected leg ulcers treated with Lactobacillus plantarum. *Clin. Microbiol. Infect.* 16:281-286.

220. Sharma D., Kober M. M., Bowe W. P. Anti-Aging Effects of Probiotics // *Journal of drugs in dermatology: JDD.* – 2016. – Т. 15. – №. 1. – С. 9-12.

221. Farris P. A critical look at the term cosmeceutical: Descriptive or deceptive? [Електронний ресурс] / Patricia K. Farris // *Dermatology Times.* – 2013. – Режим доступу до ресурсу: <http://dermatologytimes.modernmedicine.com/dermatology-times/content/tags/cosmeceutical-products/critical-look-term-cosmeceutical-descriptive-o>.

222. Tkachenko N. et al. “Lving” and “probiotic” cosmetics: modern view and defenitions // *Харчова наука та технологія.* – 2017. – Т. 11. – №. 4.

223. Segawa S et al. Oral administration of heat-killed *Lactobacillus brevis* SBC8803 ameliorates the development of dermatitis and inhibits immunoglobulin E production in atopic dermatitis model NC/Nga mice. *Biol Pharm Bull.* 2008; 31(5):884–889.

224. Gueniche A et al. Supplementation with oral probiotic bacteria maintains cutaneous immune homeostasis after UV exposure. *Eur J Dermatol.* 2006;16(5):511–517.

225. Рубель М. О., Волошина І. М. Використання пробіотичних мікроорганізмів у косметичних лікарських засобах //Наукові праці Національного університету харчових технологій. - 2014. - №. 20, № 2. - С. 23-29.

226. Ердакова В. П. Научное обоснование и практическая реализация комплексного применения биологически активных добавок и к осметических средств функционального назначения : дис. докт. техн. наук : 05.18.15 / Ердакова Виктория Павловна – Томск, 2010. – 100 с.

227. Шендеров Б.А. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1998. - №1. - С. 61-65.

228. Пат. US20100278793A1, МПК А61Q19/008 Treatment of greasy skin with a bacterial lysate / Isabelle Castiel, Audrey Gueniche; L'Oreal SA – № US12607170; заявл. 28.10.2009 ; опубл. 10.10.2017.

229. Ouwehand A. C., Båtsman A., Salminen S. Probiotics for the skin: a new area of potential application? //Letters in applied microbiology. – 2003. – Т. 36. – №. 5. – С. 327-331.

230. Robles M. Probiotics promising cosmetic ingredient or marketing tool? [Электронный ресурс] / Maria Coronado Robles // *Euromonitor Official Vol 11(4)*, стор. 10-12. – 2016. – Режим доступу до ресурсу: https://www.researchgate.net/publication/308075735_Probiotics_-_promising_cosmetic_ingredient_or_marketing_tool.

231. Crespo C. Bacterial Derivatives of *Lactococcus lactis* and Ectoin for Atopic Dermatitis: Dermal Compatibility and Cosmetic Acceptability // *Pharm Pharmacol Int J.* – 2017. – Т. 5. – №. 6. – С. 00143.

232. Тодосійчук Т. С. Використання гідролітичних ферментів для одержання препаратів-імунокоректорів мікробного походження / Т. С. Тодосійчук, Л. М. Шинкаренко, В. М. Поводзинський // Тези доп. Міжнародної науково-технічної конф. "Розробка та впровадження прогресивних ресурсощадних технологій та обладнання в харчову та переробну промисловість", 21-24 жовтня 1997 р. — Київ, 1997. — С. 18

233. Shinkarenko L. N. A new technology for the production of immunocorrectors and adjuvants, based on lactic acid bacteria antagonists / L. N. Shinkarenko, E.Y. Skripets, T.S. Todoseychuk // Abstracts of Fifth symposium on Lactic acid bacteria, "Genetics, metabolism and application", 8 – 12 september 1996. — Veldhoven, The Netherlands, 1996. — P. 25.

234. Патент на винахід. 92987 Україна, МПК (2009): C02F 1/36 (2006.01), C02F 1/48, B01D 19/00, A61L 2/02. Пристрій для кавітаційної обробки рідини / О.Ф. Луговський, І.А. Гришко, А.В. Мовчанюк.; заявник і патентовласник Луговський О.Ф., Гришко І.А., Мовчанюк А.В. – № а200909283; заявл. 09.09.2009, опубл. 27.12.2010, Бюл. № 24.

235. Патент на корисну модель. 67944 Україна, МПК (2012.01): F04B 31/00, C02F 1/00. Пристрій для кавітаційної обробки рідини / І.А. Гришко, О.Ф. Луговський, А.В. Мовчанюк, М.Ф. Омелич.; заявник і патентовласник Гришко І.А., Луговський О.Ф., Мовчанюк А.В., Омелич М.Ф. – № u201109811; заявл. 08.08.2011, опубл. 12.03.2012, Бюл. № 5.

236. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the Folin Phenol Reagent // J.Biol.Chem, 1951

237. Безусов А. Т., Пилипенко И. В., Средницкая З. Ю. Анализ основных принципов промышленного получения олигосахаридов пребиотического действия и их физиологическая функция в организме человека //Наукові праці [Одеської національної академії харчових технологій]. – 2010. – №. 38 (2). – С. 134-139.

238. Guidelines for the evaluation of probiotics in food // Report of Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the evaluation of probiotics in food. – London, 2002. – P. 3–56

239. Дарбре А. Практическая химия белка //М: Мир. – 1989. – Т. 621.

240. Ермоленко Е.И. Количественная оценка антагонистической активности лактобацилл / Е.И. Ермоленко, В.А. Исаков, С.Х. Ждан-Пушкина, В.В. Тец // ЖМЭИ.-2004.-№5.-С.94-98.

241. Старовойтова С.О. Вивчення факторів, які впливають на спектрально динамічні характеристики молочнокислих бактерій / С.О. Старовойтова // Наукові вісті НТУУ «КПІ». - №4, 2006. – С. 145 – 149.

242. ТУ У 33.1-2138413028-001-2003 Шифр 352.45/ЮС-04 2004г

243. Огурцов А.Н. Ферментативный катализ. – Харьков: НТУ "ХПИ", 2010. – 304 с.

244. Ленинджер А. Основы биохимии / А. Ленинджер. - М.: Мир, 1985. - Т. 1-3, с. 232

245. Олейнікова В. В. АНОТАЦІЯ магістерської дисертації на тему «Розробка біологічного препарату для підвищення ефективності продуктів функціонального призначення» [Електронний ресурс] / В. В. Олейнікова // Кафедра промислової біотехнології НТУУ "КПІ". – 2016. – Режим доступу до ресурсу: <http://prombiotech.kpi.ua/materials/Atestroboty2015/Magistr%202016/ABSTRACT%20Oleynikova%20ua.pdf>.

246. Шапхаев Э.Г., Цыранов В.Ж., Чибунина Е.И. Дезинтеграция микробных клеток: Учебное пособие. – Улан-Удэ: ВГСТУ, 2001. – 96 с .

247. Ananta E., Voigt D., Zenker M. et al. Cellular injuries upon exposure of Escherichia coli and Lactobacillus rhamnosus to high-intensity ultrasound // J. of Appl. Microbiol. – 2005. – 99. – P. 271–278.

248. Kelemen M. V. Controlled cell disruption: a comparison of the forces required to disrupt different microorganisms // J. Cell Sci. – 1979. –35 – P. 431-441.

249. Изучение состава и фармакологической активности гидролизатов молочнокислых бактерий/ В.А. Самойлов [и др.]. // Хим.-фармац. журн.-2005-Т.39, №3-С.51-53.

250. Crump K. E., Sahingur S. E. Microbial nucleic acid sensing in oral and systemic diseases //Journal of dental research. – 2016. – Т. 95. – №. 1. – С. 17-25.

